



FACULTAD DE FARMACIA  
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

**TRABAJO FIN DE GRADO**

# **PAPEL DE LOS SUPLEMENTOS CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN PATOLOGÍA OCULAR**

TFG REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**AUTORA:** CARMEN CABELLO CABELLO

**TUTORA:** MARÍA ÁLVAREZ DE SOTOMAYOR PAZ

SEVILLA, JULIO DEL 2019



## 1. RESUMEN

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFA n-3) son ácidos grasos esenciales que deben obtenerse a través de la alimentación o mediante suplementación dietética. La principal fuente nutricional de omega-3 proviene de la ingesta de pescados azules, aceites vegetales y frutos secos, entre otros. El principal precursor del n-3 es el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA), que puede ser alargado y desaturado a través de distintas vías metabólicas, dando lugar a sus metabolitos: ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA).

Los ácidos grasos omega-3 poseen propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antiarrítmicas y antiangiogénicas. Además, se ha demostrado que el DHA se expresa altamente en las membranas de las células fotorreceptoras retinianas, encargadas de detectar y responder a estímulos luminosos para iniciar el proceso visual.

Los múltiples efectos y funciones recogidas en un sinnúmero de artículos científicos sobre el papel del omega-3 en el organismo, nos hace plantear la necesidad de realizar esta revisión bibliográfica para recoger la evidencia científica publicada sobre el uso de omega-3 a nivel visual. Para ello, se ha realizado una recopilación bibliográfica de todos los artículos encontrados referentes a este tema. Obteniendo así que las patologías visuales para las cuales hay evidencia científica del papel de los ácidos grasos n-3 son: ojo seco, degeneración macular asociada a la edad y retinopatía diabética.

Se han asociado los omega-3 con una mejora de la estabilidad lagrimal, la disminución en la evaporación lagrimal y un aumento de la secreción lagrimal. Esto se debe a la actividad antiinflamatoria del n-3, a través de su metabolismo a eicosanoides, y el poder inhibidor de prostaglandinas de serie 2, derivadas de los ácidos grasos omega-6. Además, una dieta rica en omega-3 influye en la mejora de la inflamación palpebral (blefaritis) y previene la obstrucción de las glándulas de Meibomio.

Asimismo, se han relacionado los omega-3 con patologías retinianas como la DMAE y la retinopatía diabética, por sus marcados efectos antitrombóticos, hipolipidémicos y vasodilatadores, y por su capacidad para inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular (disminuyendo la angiogénesis y permeabilidad vascular).

**Palabras clave:** ácidos grasos omega 3, ojo seco, retinopatía diabética, degeneración macular.

## 2. ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	3
<b>2. ÍNDICE</b>	4
<b>3. INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>3.1. ÁCIDOS GRASOS</b>	5
3.1.1. Definición y clasificación	5
<b>3.2. ÁCIDOS GRASOS OMEGA - 3</b>	6
3.2.1. Papel fisiológico de los Omega-3 en el organismo	8
<b>3.3. OMEGA-3 EN ALTERACIONES VISUALES</b>	10
<b>4. OBJETIVOS</b>	11
<b>5. METODOLOGÍA</b>	12
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	13
6.1. SÍNDROME DE OJO SECO	13
6.2. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)	22
6.3. RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD)	28
<b>7. CONCLUSIONES</b>	33
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	34

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1. ÁCIDOS GRASOS

##### 3.1.1. Definición y clasificación

Los ácidos grasos son biomoléculas orgánicas de naturaleza lipídica, formadas por una larga cadena hidrocarbonada lineal, de diferente longitud o número de átomos de carbono, en cuyo extremo final hay un grupo carboxilo (Oleñik Memmel, 2014). De forma genérica, un ácido graso se puede formular como R-COOH, donde R es la cadena hidrocarbonada que identifica al ácido en particular (Oleñik Memmel, 2014).

Los ácidos grasos forman parte de los fosfolípidos y glucolípidos, moléculas que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares. En el ser humano, la mayoría de los ácidos grasos se encuentran en forma de triglicéridos, almacenándose en forma de grasa en el tejido adiposo (Oleñik Memmel, 2014; Organización de las Naciones Unidas para Alimentos y la Agricultura (FAO) y la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT), 2012).

Los ácidos grasos son necesarios en la nutrición humana como fuente de energía, y para cumplir con funciones de carácter estructural y/o metabólico (Organización de las Naciones Unidas para Alimentos y la Agricultura (FAO) y la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT), 2012), ya que algunos son precursores de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (moléculas que intervienen en procesos vitales como la inflamación, coagulación, regulación de la temperatura corporal, etc.) (Oleñik Memmel, 2014).

Según la naturaleza de la cadena hidrocarbonada, se distinguen dos grupos de ácidos grasos:

- I. Ácidos grasos saturados
- II. Ácidos grasos insaturados
  - a) Ácidos grasos monoinsaturados.
  - b) Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, poliunsaturated fatty acids).

Los PUFA pueden clasificarse, en función de su estructura química, en dos grupos: ácidos grasos Omega-6 (n-6) y ácidos grasos Omega-3 (n-3) (Hodge et al., 2005). El ácido linoleico (LA) es el ácido graso generador de la familia n-6 y el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA) es el ácido graso precursor del n-3. Ambos se denominan “ácidos grasos esenciales”, necesarios para el correcto funcionamiento fisiológico y que no pueden ser sintetizados por el organismo, por lo que deben obtenerse por medio de los alimentos (Hodge et al., 2005; Oleñik Memmel, 2014).

### 3.2. ÁCIDOS GRASOS OMEGA - 3

Los PUFA omega-3 (n-3) son ácidos grasos esenciales (AGE) con múltiples enlaces dobles, cuyo primer enlace doble se encuentra en el tercer carbono del extremo metilo de la molécula (Zhang et al., 2018). El principal exponente de los PUFA n-3 de cadena corta a nivel nutricional, que se encuentra principalmente en fuentes vegetales, es el ácido alfa-linolénico (ALA). Éste, por medio de distintas vías metabólicas y enzimas, es el precursor de los n-3 de cadena larga: el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) (Zhang et al., 2018).

Estos tipos de ácidos grasos no pueden ser sintetizados por el ser humano, por lo que deben obtenerse de los alimentos o mediante la suplementación dietética. La principal fuente nutricional de los ácidos grasos omega-3 (ALA) proviene de la ingesta de pescados azules, aceites vegetales (principalmente de colza, linaza, soja) y algunos frutos secos como nueces, almendras y avellanas (Hodge et al., 2005). La fuente nutricional de los PUFA de cadena larga, EPA y DHA, son las plantas acuáticas como algas y alimentos de origen animal y marino, particularmente pescados con alto contenido graso: atún, jurel, salmón, arenque, entre otros (Valenzuela B et al., 2012; Ventoso García, 2017). También pueden encontrarse alimentos, según la marca y su procesado, con cierto contenido de DHA: huevos, yogur, leche y bebidas de soja.

**Tabla 1:** principales fuentes de n-3 a nivel nutricional

**Fuente:** (Ventoso García, 2017)

Nombre común	Nombre sistemático	abreviatura	Fuentes principales
Ácido $\alpha$ -linolénico	Ácido cis-9,cis-12-cis15-octadecatrienoico	18:3n-3(ALA)	Aceites de lino,perilla,canola y soja
Ácido estearidónico	Ácido cis-6,cis-9,cis-12,cis-15-octadecatetraenoico	18:4n-3(SDA)	Aceites de pescado,aceites de soja modificado genéticamente ,aceite de semilla de grosella negra y aceite de cáñamo
Ácido eicosapentanoico	Ácido cis-5,cis-8,cis-11,cis-14,cis-17-eicosapentanoico	20:5n-3(EPA)	Pescado especialmente azul (salmón,arenque,anchoa,esperlano y caballa)
Ácido docosapentanoico	Ácido cis-7,cis-10,cis-13,cis-16,cis-19-docosapentaenoico	22:5n-3(n-3DPA)	Pescado especialmente azul (salmón,arenque,anchoa,esperlano y caballa)
Ácido docosahexaenoico	Ácido cis-4,cis-7,cis-10,cis-13,cis-16,cis-19-docosahexaenoico	22:6n-3(DHA)	Pescado especialmente el azul (salmón, arenque, anchoa, esperlano y caballa)

En referencia a suplementos dietéticos ricos en omega-3, existen múltiples formulaciones y variedad de productos que pueden adquirirse en forma de cápsulas, ampollas, jarabes, etc. Éstos principalmente están compuestos por aceites de pescado, aceite de krill, aceite de hígado de bacalao y productos vegetarianos que contienen aceite de algas.

Un suplemento típico de aceite de pescado contiene aproximadamente 180 mg de EPA y 120 mg de DHA. Los suplementos de aceite de hígado de bacalao proporcionan además vitamina A y D; y el aceite de algas proporciona alrededor de 100 a 300 mg de DHA, que según un estudio equivale a la cantidad de DHA que proporciona el salmón cocido (Manson et al., 2019). A continuación se muestran algunas formas de suplementos con Omega-3:

	INGREDIENTES	INFORMACIÓN NUTRICIONAL
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aceite de pescado Omega-3</li> <li>- Gelatina, glicerina y agua purificada</li> </ul>	<b>1 cápsula:</b> EPA - 180mg DHA - 120 mg
	INGREDIENTES	INFORMACIÓN NUTRICIONAL
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aceite de hígado de bacalao</li> <li>- Vitamina E (d-alfa-tocoferol acetato)</li> <li>- Vitamina A (palmitato)</li> <li>- Vitamina D3 (colecalfiferol)</li> <li>- Gelatina, glicerina y agua purificada</li> </ul>	<b>1 cápsula:</b> Vit. A - 800 µg Vit. D - 5 µg EPA - 70 mg DHA - 80 mg

**Figura 1.** Suplementos dietéticos ricos en Omega-3 y su correspondiente valor nutricional

Según los datos recogidos en el Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos y en conformidad con lo establecido por la Junta de Alimentos y Nutrición del Instituto de Medicina, se muestra el nivel promedio diario de ingesta adecuada (AI) de ácidos grasos omega-3, en gramos.

Age	Male	Female	Pregnancy	Lactation
Birth to 6 months*	0.5 g	0.5 g		
7–12 months*	0.5 g	0.5 g		
1–3 years**	0.7 g	0.7 g		
4–8 years**	0.9 g	0.9 g		
9–13 years**	1.2 g	1.0 g		
14–18 years**	1.6 g	1.1 g	1.4 g	1.3 g
19–50 years**	1.6 g	1.1 g	1.4 g	1.3 g
51+ years**	1.6 g	1.1 g		

**Figura 2.** AI de n-3 en g/día

**Fuente:** National Institutes of Health

### 3.2.1. Papel fisiológico de los Omega-3 en el organismo

Los Omega-3 y los productos derivados de su metabolismo tienen importantes funciones fisiológicas ya que tras incorporarse a los lípidos estructurales de la membrana, pueden modificar su fluidez y su espesor, así como cambiar las interacciones específicas de las proteínas de membrana (Ventoso García, 2017).

Los ácidos grasos Omega-3 y Omega-6 comparten las mismas rutas enzimáticas y compiten en vías de oxidación (ciclooxigenasa y lipooxigenasa) mientras se metabolizan en el organismo. El precursor del n-3, ácido linolénico (ALA), puede ser alargado y desaturado en PUFA de cadena larga, dando lugar al EPA y DHA (Hodge et al., 2005).



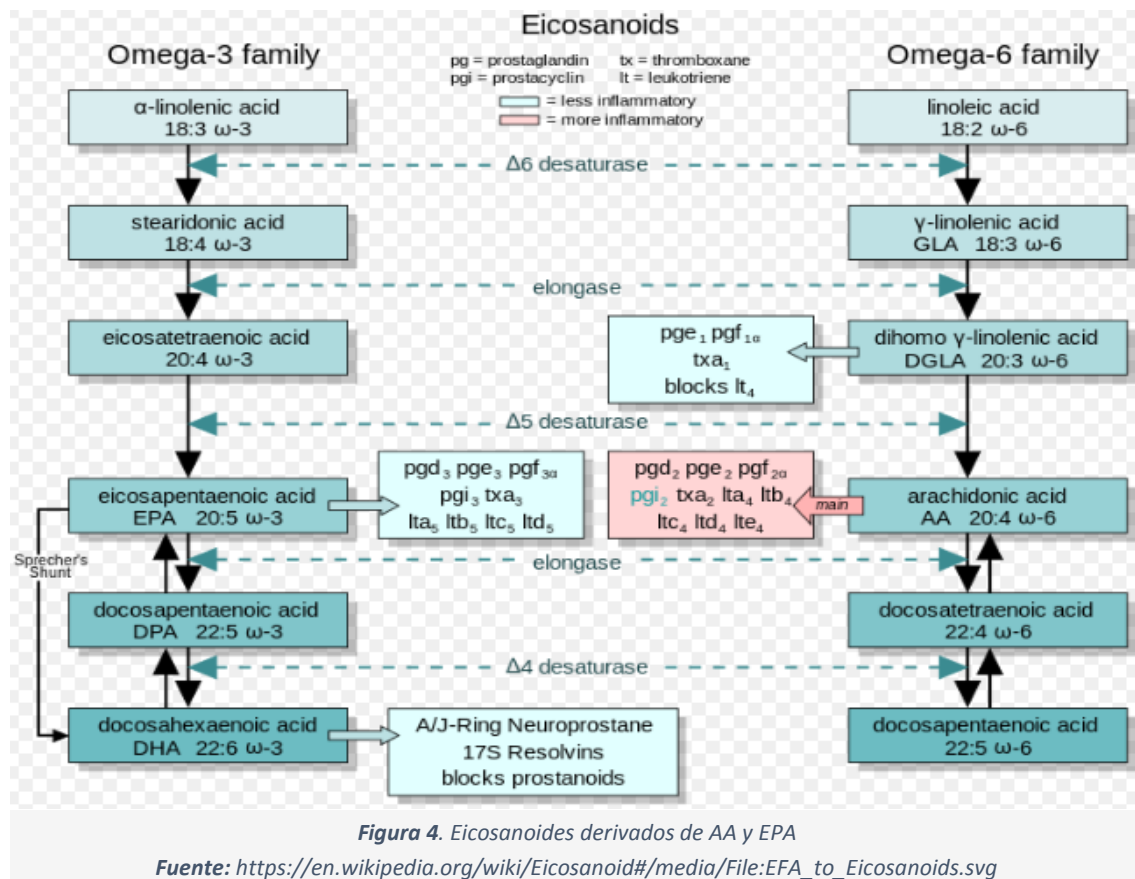
**Figura 3.** Metabolización de ácidos grasos poliinsaturados: vías de desaturación y elongación de n-6 y n-3.

*Fuente:* (Valenzuela B et al., 2012)

El ácido eicosapentaenoico (EPA) es el precursor de la formación de prostaglandinas (PG), tromboxano (Tx) y leucotrienos (LT), que se agrupan en un conjunto de sustancias llamadas eicosanoides. Los eicosanoides son hormonas tisulares que regulan una gran cantidad de procesos, como: el movimiento de calcio y otras sustancias dentro y fuera de las células; la dilatación y contracción de los músculos; la inhibición y promoción de la coagulación; la regulación de secreciones; la división celular y el crecimiento (Hodge et al., 2005). Ante esto, el EPA es el promotor de un grupo de eicosanoides entre los que destacan las PG de serie 3, que trabajan para atenuar los efectos de las prostaglandinas de serie 2, que son las producidas por el ácido araquidónico (Omega-6) y que producen vasoconstricción y síntesis de mediadores inflamatorios. Por lo tanto, una producción adecuada de PG de serie 3, derivadas del EPA,



pueden proteger frente a accidentes cardio y cerebrovasculares, así como frente a ciertas enfermedades inflamatorias: artritis, lupus, asma, entre otras (Hodge et al., 2005).



Los eicosanoides derivados del EPA, así como los docosanoides derivados del DHA están involucrados en procesos biológicos, como: la modulación de la inflamación; la agregación plaquetaria; la respuesta inmunitaria; el crecimiento y proliferación celular; y la contracción y la dilatación de las células del músculo liso (Ventoso García, 2017).

Además de lo descrito, según un reciente estudio realizado (Yanai et al., 2018) se observó que los omega-3 producen una reducción significativa de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en comparación con el placebo. La formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se relaciona con el catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos como VLDL o IDL (lipoproteína de densidad intermedia), por consiguiente, se observó que los omega-3 producen un aumento del colesterol HDL (por reducción de VLDL). Los efectos anti-aterotrombóticos de los PUFA omega-3 incluyen una mejora en el metabolismo de lípidos y en el metabolismo de la glucosa, la actividad antiplaquetaria, una mejora de la función endotelial y la estabilización de la placa aterosclerótica.

Otro papel importante del omega-3 es la regulación de enzimas implicadas en el metabolismo lipídico, ya que activan la expresión de genes de transporte y la oxidación de ácidos grasos (acil-CoA sintetasa, acil-CoA oxidasa, entre otros) y reducen la expresión de genes que se encargan de regular la síntesis de *ново* de los lípidos (Ventoso García, 2017).

En resumen, se ha comprobado que los ácidos grasos omega-3 poseen propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antiarrítmicas y antiangiogénicas, debido a que se están utilizando como posibles objetivos para el tratamiento/prevención de la diabetes, accidentes cerebrovasculares, la enfermedad de Alzheimer y diversos trastornos cardiovasculares, como aterosclerosis, hipertensión y enfermedad coronaria (Behl y Kotwani, 2017).

### 3.3. OMEGA-3 EN ALTERACIONES VISUALES

En la retina están presentes altos niveles de DHA (en una proporción muy superior a la encontrada en cualquier otro tejido), particularmente en las membranas de las células fotorreceptoras, que son las encargadas de detectar y responder a estímulos luminosos iniciando así el proceso visual (Hodge et al., 2005).

Este alto contenido de DHA, ha sugerido un importante papel funcional a nivel retiniano, aunque su función específica hoy en día sigue siendo una incógnita. Sin embargo, se sabe que el DHA posee la capacidad de modular la actividad enzimática y de receptores unidos a membranas, así como influir en la cinética de los sistemas de transporte de la membrana (Connor et al., 2007). Estudios recientes concluyen que el DHA influye en el comportamiento dinámico de la rodopsina (pigmento que se encuentra en los bastones y tiene como función permitir la visión en condiciones escotópicas) y desempeña un papel en la modulación de las vías de señalización acopladas a proteína G, que participan en el proceso de transducción visual (proceso por el cual un fotón genera una respuesta nerviosa en las células fotorreceptoras) (Hodge et al., 2005).

Además de su papel en el desarrollo de la visión y el funcionamiento de la retina, el DHA puede ser beneficioso en enfermedades oculares asociadas con la aterosclerosis de los vasos sanguíneos que irrigan retina, al inhibir el desarrollo de placas y coágulos de sangre (Hodge et al., 2005; Oleñik Memmel, 2014).

## 4. OBJETIVOS

El **objetivo principal** del presente Trabajo Fin de Grado de carácter bibliográfico, es identificar las patologías oculares para las cuales hay evidencias científicas claras del uso de suplementos dietéticos con ácidos grasos omega-3 para prevenir a largo plazo la patología en cuestión.

Como **objetivos secundarios**, se establece:

- 1) Revisar la literatura relacionada con los ácidos grasos omega-3, su papel en la fisiología y alimentos que los contiene.
- 2) Conocer los tipos de suplementos y la eficacia de éstos a distintas dosis en los diferentes estudios.
- 3) Determinar cuáles son los mecanismos y funciones principales por las cuales los ácidos grasos omega-3 influyen a nivel visual.

## 5. METODOLOGÍA

La estrategia de búsqueda para desarrollar el presente trabajo, se ha destinado a la realización de una revisión bibliográfica sobre el papel de ácidos grasos omega-3 en alteraciones a nivel visual. Para ello se han utilizado revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, escritos en español o inglés y realizados en humanos.

En primer lugar, se utilizó la base de datos biomédica PubMed y en opción de búsqueda avanzada se introdujo las siguientes palabras clave: “eye disease and omega 3 fatty acids or fatty acids, omega 3”, obteniendo 311 artículos. A continuación, se realizó una lectura del título y resumen de los artículos encontrados, seleccionando las revisiones y los ensayos que se ajustaban específicamente al tema del trabajo escogido, seleccionando así 52 de ellos. De estos, se excluyeron un total de 15 artículos por estar en otros idiomas o por no tener acceso a su lectura completa.

Los artículos seleccionados se organizaron en dos bloques principales: revisiones (empleadas para el desarrollo de la introducción) y ensayos clínicos. Dentro de éste último, se organizaron en función de la patología ocular a la que fuese referida. Las principales fueron ojo seco, degeneración macular asociada a la edad y retinopatía diabética.

En una segunda fase de búsqueda, se utilizó Google Scholar con los siguientes parámetros de búsqueda: “omega 3 fatty acids in health, book”. Se seleccionó tres libros para desarrollar los apartados de introducción pertenecientes al mecanismo de acción, fisiología y alimentos que contienen ácidos grasos omega-3. Asimismo, se buscó en diferentes páginas oficiales de nutrición y alimentos para identificar los tipos de suplementos n-3 más característicos, su correspondiente valor nutricional y la dosis diaria recomendada.

La última fase tuvo como objetivo la búsqueda de información para definir y desarrollar las tres patologías oculares nombradas anteriormente, e identificar así su etiología, tipología, diagnóstico y tratamientos actuales. Utilizando el buscador Google Scholar, se seleccionaron 10 artículos pertenecientes a las distintas patologías oculares en las que se centran este trabajo.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En referencia a los hallazgos científicos encontrados, a continuación se detallan las patologías visuales para las cuales hay evidencia científica del papel de los ácidos grasos omega-3:

- Síndrome del ojo seco
- Degeneración Macular asociada a la edad (DMAE)
- Retinopatía Diabética (RD)

### 6.1. SÍNDROME DE OJO SECO

Según el informe del 2007 del taller Internacional de ojo seco (International Dry Eye WorkShop, DEWS), el síndrome de ojo seco (kera-conjuntivitis sicca) es una enfermedad multifactorial de la superficie lagrimal que produce incomodidad, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño a nivel de la superficie ocular, que disminuye la calidad de vida. Asimismo, puede acompañarse de un aumento de la osmolaridad lagrimal y de inflamación ocular. Estudios epidemiológicos revelan que la prevalencia de ojo seco varía del 5% al 34% para diferentes edades, con una mayor incidencia en personas mayores (He y Bazan, 2010). Sin embargo, su incidencia en jóvenes ha aumentado por el uso intenso de pantallas, móviles, el uso de lentes de contacto y cirugía refractiva corneal. Este síndrome se caracteriza por varios signos y síntomas, como: escozor, sensación de ardor o picazón, moco fibroso alrededor de los ojos, aumento de la irritación y fatiga ocular, sensibilidad a la luz, etc. (He y Bazan, 2010). El ojo seco engloba múltiples clasificaciones, entre las más importantes destacan:

- Clasificación clínica según la severidad de los síntomas (Figura 5)



**Figura 5.** Clasificación de ojo seco según sus síntomas y signos.

**Fuente:** (Santodomingo Rubido, 2008)

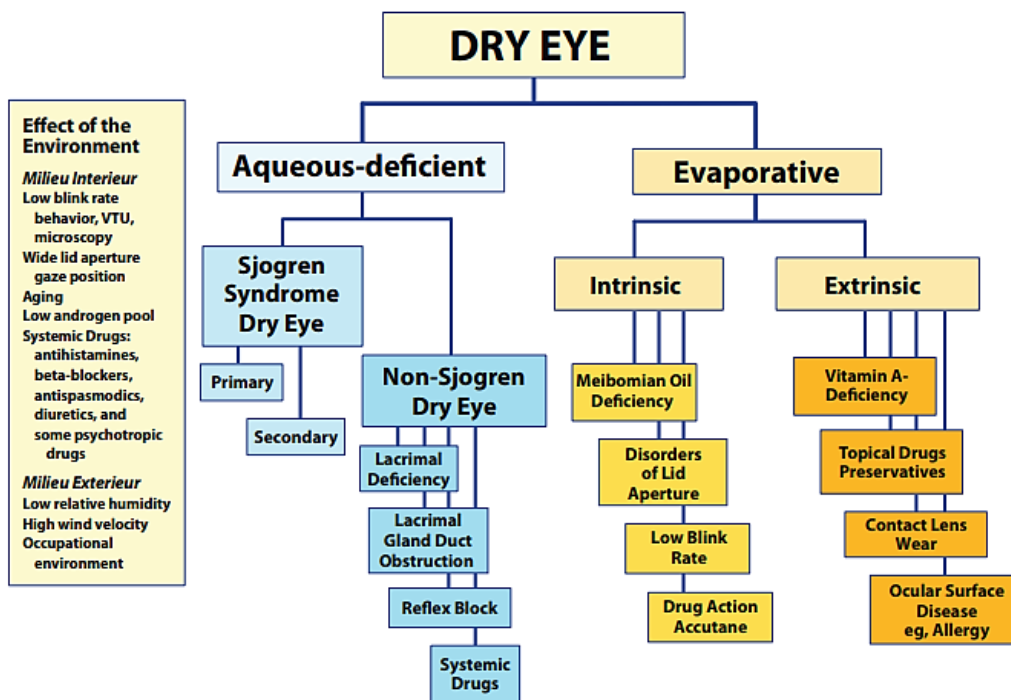
II. Causas etiológicas por las que se produce (Figura 6)

Figura 6. Tipo de ojo seco según su etiología

Fuente: (Toricelli et al., 2007)

Para facilitar un diagnóstico clínico de ojo seco existen varias pruebas que se utilizan para medir la integridad y estabilidad lagrimal. La evaluación de la estabilidad de la película lagrimal consiste en la estimación del tiempo que tarda la lágrima en romperse (BUT, time break-up) desde el último parpadeo. Valores inferiores a 10 segundos son indicativos de ojo seco. Por otro lado, la evaluación de la secreción lagrimal se lleva a cabo, entre otros, con el método de Schirmer, que consiste en colocar una tira fina de papel en la parte temporal de la conjuntiva bulbar inferior. Valores inferiores a 10 mm son indicativo de ojo seco. En las pruebas diagnósticas para estudiar alguna lesión conjuntival o corneal inducida por ojo seco se usa habitualmente fluoresceína, que tiñe las zonas desprovistas de epitelio corneal. Además de esto, existe un sencillo cuestionario, OSDI (Ocular Surface Disease Index), que sirve para medir la severidad y la clasificación según la sintomatología provocada por ojo seco, de una manera subjetiva.

Los mecanismos responsables del ojo seco son la hiperosmolaridad y la inestabilidad de la película lagrimal. El primer mecanismo es consecuencia de una excesiva evaporación del componente acuoso lagrimal, que produce una cascada de eventos inflamatorios a nivel de la superficie ocular, así como los síntomas asociados a ojo seco. El segundo mecanismo se produce por una rotura de la película lagrimal antes del parpadeo, dando lugar a la alteración de la superficie epitelial y de las mucinas de las células caliciformes (Santodomingo Rubido, 2008).

Los pacientes con síndrome de ojo seco poseen, en la lágrima, una concentración incrementada de citoquinas inflamatorias (tales como interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa), provocadas por la sequedad ocular proveniente de una hiperosmolaridad, que desencadena en fenómenos de inflamación (Miljanović et al., 2005). Este fenómeno ha sido la principal vía de investigación de lágrimas artificiales, fármacos o suplementos vitamínicos que alivien los síntomas y garanticen a los pacientes una mejor calidad de vida. En un estudio realizado en un modelo experimental de ratón (Rashid et al., 2008), se demostró que la ingesta de ácido alfa-linolénico (Omega-3) produjo una disminución significativa del daño epitelial causado por ojo seco, la expresión de citoquinas inflamatorias e infiltración de macrófagos; y que sus productos de desaturación (EPA y DHA) o nuevos derivados de éstos (resolvinas y neuroproteínas), aumentan el volumen lagrimal y disminuyen la inflamación inducida por ojo seco. Según estos y otros hallazgos, muchos clínicos recomiendan la suplementación oral con ácidos omega-3 por su actividad antiinflamatoria en la superficie ocular, por aliviar los síntomas de ojo seco y no estar asociados con efectos secundarios sustanciales. A continuación, se muestran una serie de estudios y ensayos clínicos (Tabla 2) para analizar los resultados obtenidos en cada uno de ellos y reflexionar sobre la relación entre el papel de los omega-3 en la patología de la superficie ocular.

**Tabla 2.** Principales estudios y casos encontrados en relación al uso de omega-3 en ojo seco

ESTUDIO: AUTOR Y TIPO	TIPO DE OJO SECO	DOSIS DIARIA DE SUPLEMENTOS N-3	TIEMPO TTO	Nº PACIENTES	RESULTADOS PRINCIPALES
(Miljanović et al., 2005)  <b>Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</b>	Ojo seco evaporativo, por disfunción de las glándulas de Meibomio, de leve a moderado	- Grupo 1: 1400 mg de atún en conserva (fuente rica en Omega-3)  - Grupo 2: 10,82 g de alimentos ricos en Omega-6	3 meses	39.876 mujeres	- En las mujeres con mayor ingesta de DHA se redujo en un 30% los síntomas de ojo seco.  - No se encontró relación entre n-6 y reducción de ojo seco.  - Una alta proporción dietética de n-6 a n-3 más de 15:1 se asoció con un riesgo 2,5 veces mayor de ojo seco.
(Macasai MD, 2008)  <b>Ensayo controlado con placebo, aleatorizado, prospectivo</b>	Blefaritis de moderada a grave con ojo seco evaporativo y enfermedad de glándulas de Meibomio	Vía oral: aceite de linaza (n-3) 3300 mg diarios	12 meses	30 pacientes	- El grupo con suplementos n-3, presentó una reducción aproximada del 30% en sus proporciones de ácidos grasos n-6 a n-3 en glóbulos rojos y plasma, con respecto al grupo placebo.  - BUT, cuestionario OSDI y puntuación meibomiana mejoraron en el grupo n-3.
(Labetoulle et al., 2011)  <b>Ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.</b>	Ojo seco de leve a moderado	Aceite de pescado (fuente n-3) con 427,50 mg EPA y 285 mg DHA; aceite de borraja (fuente n-6) y antioxidantes.	3 meses	- 67 con suplementos n-3 y n-6  - 70 controlados con placebo	- Reducción significativa en el marcador inflamatorio conjuntival (HLA-DR) en el grupo con n-3/n-6.  - Leve mejoría en los síntomas subjetivos asociados a ojo seco en el grupo de suplementos.



(Bhargava et al., 2013)  <b>Ensayo controlado, multicéntrico prospectivo, doble ciego, aleatorizado</b>	Ojo seco moderado	650 mg de EPA y 350 mg de DHA vía oral	3 meses	- 264 pacientes con suplementos n-3 - 254 con placebo	- Mejora sintomática en el 65% de los pacientes del grupo n-3.  - Mejora significativa del BUT en pacientes con suplementos n-3.
(Eftekhari et al., 2013)  <b>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego</b>	Ojo seco evaporativo, de leve a moderado	360 mg de EPA y 240 mg de DHA vía oral	1 mes	- 64 pacientes. 32 en el grupo con suplementos n-3 y 31 controlados con placebo	- Mejora del BUT en el 71% y del Schirmer en el 99% de los pacientes con suplementación n-3. La puntuación media de OSDI disminuyó 9 puntos en comparación con el grupo control.  - Se asoció el consumo de n-3 con una disminución de la tasa de evaporación lagrimal, una mejora sintomática de ojo seco y un aumento de la secreción lagrimal.
(Oleñik et al., 2013)  <b>Ensayo aleatorizado y doble ciego</b>	Disfunción de las glándulas de Meibomio, con síntomas leves de ojo seco	Suplementos 1500 mg de n-3 vía oral (además de limpieza palpebral diaria y lágrimas artificiales)	3 meses	61 pacientes, la mitad controlados con placebo	- La puntuación media OSDI, inflamación palpebral y la expresión de las glándulas de Meibomio presentaron una mejora en el grupo con n-3.  - Los resultados de BUT y Schirmer fueron estadísticamente mayores, mejorando la estabilidad lagrimal.
(Ji y Liu, 2014)  <b>Metanálisis</b>	Ojo seco evaporativo de leve a moderado	Suplementos n-3 provenientes de aceite de pescado, semillas de lino y sintéticos	6 meses	790 pacientes	- La suplementación n-3 mejoró los resultados del BUT y Schirmer de los pacientes con síndrome de ojo seco.  - No se encontró cambios en la puntuación OSDI.

(Oleñik, 2014)  <b>Estudio abierto, de intervención prospectiva.</b>	Ojo seco leve que requiere uso diario de lágrimas artificiales	1050 mg de DHA; 127,5mg de EPA; 90 mg DPA; Vitaminas y antioxidantes.	3 meses	905 pacientes (72% mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejora de los síntomas de ojo seco. El número medio de instilaciones diarias de lágrimas artificiales disminuyó significativamente al final del estudio.</li> <li>- 68,1% de pacientes informaron de una mejor tolerancia a las lentes de contacto después del tratamiento.</li> <li>- 70,1% de pacientes no informaron de efectos adversos con la dosis de n-3. En el resto, los más frecuentes fueron: regurgitación con sabor a pescado, náuseas, diarrea y vómitos.</li> </ul>
(Galbis-Estrada et al., 2015)  <b>Estudio clínico prospectivo</b>	Ojo seco de leve a moderado vs individuos sanos	Vía oral: 1050 mg de DHA; 127,50 mg de EPA; 570 mg de antioxidantes	3 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 55 pacientes con ojo seco</li> <li>- 35 con ojo sano (grupo control)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejora de los signos y síntomas en pacientes con ojo seco (sequedad, fatiga ocular, dolor, picazón).</li> <li>- Mejora BUT y Schirmer de pacientes con ojo seco en comparación con el grupo control.</li> <li>- Mejora en la composición del metabolito de la película lagrimal entre ojo seco y grupo control.</li> </ul>
(Epitropoulos et al., 2016)  <b>Estudio multicéntrico, prospectivo, intervencionista, controlado con placebo</b>	Ojo seco moderado	1680 mg de EPA y 560 mg de DHA vía oral	3 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 54 con n-3</li> <li>- 51 controlados con placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de la osmolaridad lagrimal en el grupo de pacientes tratados con suplementos omega-3.</li> <li>- Aumento significativo en el BUT y disminución de la puntuación OSDI en el grupo con n-3.</li> </ul>
(Walter et al., 2016)  <b>Estudio clínico prospectivo</b>	Ojo seco de leve a moderado	No intervención, se evaluó la composición de n-3 y n-6 en la lágrima	18 meses	41 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudiaron la composición de n-3 en la película lagrimal y se encontró en más de un 90% de muestras analizadas.</li> <li>- Se concluyó que los circuitos n-3 y n-6 se activan en la lágrima, y que n-3 es un factor determinante en la inflamación ocular crónica de la superficie ocular en el síndrome de ojo seco.</li> </ul>

(Gatell - Tortajada, 2016)  <b>Estudio abierto, prospectivo, no comparativo y multicéntrico</b>	Ojo seco de leve a severo	Vía oral: 1500 mg DHA; 1050 mg EPA; 127,5 DPA; Vit. Y antioxidantes	3 meses	1419 pacientes (74,3% mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se redujo la hiperemia conjuntival y se mejoró la secreción lagrimal. Los pacientes redujeron el uso de lágrimas artificiales.</li> <li>- Se encontraron diferencias significativas en las mejoras de los síntomas de ojo seco en pacientes que cumplieron las dosis de tratamiento con respecto a los que no.</li> </ul>
(Deinema et al., 2017)  <b>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</b>	Ojo seco de leve a moderado	Se administró dos formas de suplementos n-3: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gr. 1: aceite de Krill (945 mg EPA y 510 mg DHA)</li> <li>- Gr. 2: aceite de pescado (1000 mg EPA y 500mg DHA)</li> </ul>	3 meses	-20 pacientes para cada grupo con n-3 - 20 controlados con placebo de aceite de oliva	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reducción de la osmolaridad lagrimal en pacientes con ambos suplementos de n-3. Disminución de la puntuación OSDI solo en el grupo con aceite de Krill.</li> <li>- Mejoras relativas en BUT y enrojecimiento bulbar ocular para ambas formas de n-3 en comparación con placebo.</li> <li>- Los niveles basales de citoquina proinflamatoria se redujeron significativamente en el grupo tratado con aceite de Krill.</li> </ul>
(Asbell et al., 2018)  <b>Ensayo clínico DREAM, multicéntrico, doble ciego</b>	Evaporativo, de moderado a grave	3000 mg de n-3 vía oral: 2000mg EPA y 1000mg DHA	12 meses	- 349 con suplementos n-3 - 186 controlados con aceite de oliva refinado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los signos y síntomas mejoraron en los dos grupos de pacientes.</li> <li>- No hubo diferencias significativas en BUT ni Schirmer.</li> </ul>

En la mayoría de los ensayos y estudios revisados, los pacientes que tomaron la suplementación n-3 reportaron una mejora de los síntomas y signos de ojo seco (sequedad y fatiga ocular, picazón, etc.). Los test de medición clínica de ojo seco, como el BUT y Schirmer, en la mayoría de los pacientes que tomaron omega-3 tuvieron valores más altos, lo que se traduce en una mejora de la estabilidad lagrimal. Asimismo, la puntuación OSDI también mostró datos de mejoría al final del tratamiento de algunos de los estudios, con respecto al grupo de control con placebo. Algunos estudios asociaron directamente el consumo de ácidos grasos omega-3 con una disminución en la evaporación lagrimal y un aumento de la secreción lagrimal. En el estudio realizado por Andrea Oleñik (Oleñik, 2014), los pacientes con ojo seco que usaban previamente lágrimas artificiales y que durante el estudio tomaron suplementos n-3, disminuyeron el uso de las lágrimas y, además, un 68% de ellos indicaron tolerar mejor las lentes de contacto al final del tratamiento con omega-3.

El ensayo realizado a más de 39.000 mujeres (Miljanović et al., 2005) combinó la ingesta de alimentos ricos en omega-3 y omega-6. Se sabe que n-3 y n-6 son moduladores de la actividad inflamatoria a través de su metabolismo a eicosanoides, teniendo el omega-3 la función de reducir la actividad inflamatoria por su capacidad para suprimir la síntesis de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (n-6). En el estudio, se demostró la relación entre omega-3 y síndrome de ojo seco, ya que en el grupo de mujeres con un alto consumo de atún (rico en omega-3), los síntomas de ojo seco se redujeron en un 30%. Por otro lado, se estableció que una ingesta equilibrada de ácidos grasos n-3 y n-6 se asocia con una probabilidad menor de sufrir ojo seco (proporción ideal de n-3 a n-6 de 4:1 (Roncone et al., 2010)). Los eicosanoides derivados de AA tales como prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) y leucotrieno  $B_4$  ( $LTB_4$ ) poseen efectos proinflamatorios y vasodilatadores, mientras que las prostaglandinas de serie 3 y leucotrienos de serie 5, derivados del ALA, son biológicamente menos activos. Una mayor ingesta de n-3 reduce la desaturación y alargamiento de LA a AA. Además, los n-3 suprimen la COX-2, dando como resultado una mayor formación de derivados de EPA y DHA en comparación con los eicosanoides derivados de AA (Miljanović et al., 2005). Asimismo, tal como demostró este mismo estudio, una ingesta excesiva de omega-6 se asocia con un riesgo 2,5 veces mayor de ojo seco. Una dieta alta en carnes procesadas (ricas en omega-6) y baja en aceites no procesados y pescado (omega-3), aumentan los niveles de  $PGE_2$  proinflamatorios y los niveles bajos de agentes antiinflamatorios  $PGE_1$  y  $PGE_3$ , y esto puede ser un factor desencadenante de ojo seco (Roncone et al., 2010).

Se han encontrado dos estudios que relacionan los omega-3 con un marcado papel en la síntesis de lípidos secretados por las glándulas de Meibomio y en la inflamación palpebral (blefaritis). Al final de estos estudios se observó una disminución de la blefaritis y de la expresión Meibomiana.

Hay dos mecanismos que pueden explicar la función de los ácidos grasos omega-3 para el alivio de la blefaritis y disfunción Meibomiana. El primer mecanismo está basado en la producción de eicosanoides derivados de estos ácidos grasos, como anteriormente se ha citado. La blefaritis y la disfunción Meibomiana son enfermedades que se relacionan directamente con la inflamación, y gracias a las propiedades antiinflamatorias de n-3 pueden ayudar a aliviar los síntomas producidos a nivel del margen palpebral y en la región de las glándulas. El segundo mecanismo se refiere a la composición de la película lagrimal y a su inestabilidad, que pueden resultar en ojo seco de tipo evaporativo, debido a las secreciones anormales producidas por las glándulas de Meibomio. Complementar la dieta con suplementos n-3 puede ser beneficioso para mejorar estas secreciones y prevenir el bloqueo de los conductos de drenaje de las glándulas de Meibomio (Macasai MD, 2008).

Podemos ver que los resultados obtenidos pueden diferir según los criterios de elegibilidad (tipología de ojo seco), forma nutricional elegida de placebo, duración del tratamiento con suplementación omega-3 y dosis. Por ejemplo, se ha comprobado en un reciente estudio realizado en 2017 (Deinema et al., 2017), que dependiendo del tipo de suplementación n-3 se pueden obtener mejorías más marcadas. Así, se estableció que la suplementación con aceite de Krill (fosfolípidos n-3) resultó en una reducción de la osmolaridad lagrimal, aumento de la estabilidad lagrimal y reducción del enrojecimiento bulbar más marcada en comparación con la suplementación de aceite de pescado.

Llama la atención el estudio DREAM (Asbell et al., 2018), en el que no se observó diferencias en las pruebas de BUT y Schirmer en ninguno de los pacientes de los dos grupos de estudio (n-3 y placebo). En este estudio se empleó aceite de oliva refinado como placebo, que contenía una baja cantidad de polifenoles, considerados como la fuente principal de los efectos beneficiosos para la salud del aceite de oliva y, la dosis diaria fue de 5g por día, aproximadamente 1 cucharadita. Los estudios realizados sobre los beneficios del aceite de oliva suministraban dosis diarias de al menos 60 g, lo que sirvió de base en este estudio para concluir que los efectos del placebo serían nulos. Este estudio fue diseñado específicamente para proporcionar datos sobre la seguridad y eficacia de omega-3 como tratamiento para ojo seco. Por ello, los criterios de elegibilidad de los pacientes no fueron tan restrictivos como en la mayoría de ensayos realizados y el tiempo de estudio y el tamaño de muestra de pacientes fue mucho más amplio. Esto hace pensar que se necesiten estudios más amplios, con más pacientes y con unos criterios de elegibilidad que se asemejen a la vida cotidiana, puesto que en muchos estudios se excluían a pacientes que tomaban otros medicamentos, se intentaba asemejar los hábitos dietéticos y el tiempo de evaluación era demasiado pequeño.

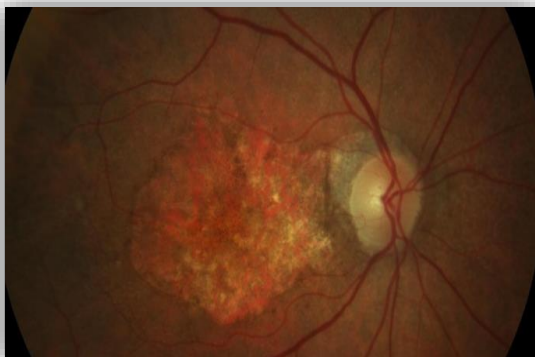
## 6.2. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)

La DMAE es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por el deterioro progresivo de la mácula, que conduce a una pérdida de la visión central. Es una de las principales causas de pérdida de visión irreversible en personas adultas mayores de 55 años (Sangiovanni et al., 2008). A nivel del fondo de ojo, se observan depósitos blanco-amarillentos (drusas), que alteran la interfaz coroides-retina afectando la irrigación de los fotorreceptores y, en muchos casos, evolucionando hacia una neovascularización coroidea o placa atrófica.

Los principales síntomas de DMAE son visión central borrosa o distorsionada, necesidad de una luz más intensa para realizar tareas de cerca, pérdida de sensibilidad al contraste y dificultad para reconocer las caras (Georgiou y Prokopiou, 2015). Hay dos tipos de DMAE:

➔ **DMAE seca, no exudativa o atrofia geográfica.** Es la más común y ocurre en 9 de cada 10 casos. Este tipo se asocia con la formación de drusas, que son pequeñas manchas amarillentas de residuos acelulares que se forman debajo de la membrana basal del epitelio pigmentario de la retina (Hodge et al., 2005). En fases avanzadas, pueden aparecer escotomas centrales y metamorfopsias.

➔ **DMAE húmeda o exudativa.** Ocurre en 1 de cada 10 casos, pero representa el 90% de la pérdida severa de la visión en personas con degeneración macular. Es una fase más avanzada de DMAE, donde además de la degeneración de las células del epitelio pigmentario retiniano, los vasos sanguíneos recién formados crecen a partir de coroides, se rompen y pasan a la parte macular de la retina. Estos vasos son inmaduros y dejan escapar líquido dentro de retina, dando lugar a una cicatrización de la mácula y a un daño en los conos (Georgiou y Prokopiou, 2015). Aparecen hemorragias y una gran cicatriz invalidante.



**Figura 7.** DMAE seca en la que se observan drusas

**Fuente:** <http://www.institutmacula.com/patologia/dmae-seca-o-atrofica/>



**Figura 8.** DMAE húmeda con hemorragia

**Fuente:** <https://www.moatoftalmologia.com/macula>

El envejecimiento es uno de los factores más contribuyentes en el desarrollo de la DMAE, debido a la acumulación de lipoproteínas oxidadas y radicales libres en la retina y la coroides. Esto, a su vez, da como resultado un aumento del estrés oxidativo y una disminución en el número de células del epitelio pigmentario retiniano y de fotorreceptores. Además de esto, los factores genéticos, el tabaquismo, la exposición a la luz, hipercolesterolemia, y la nutrición contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Georgiou y Prokopiou, 2015).

En referencia al tratamiento de esta patología, en la DMAE seca no existe actualmente ningún tratamiento específico para su cura. En este estadio se utilizan complejos vitamínicos destinados a frenar la progresión de la enfermedad, como por ejemplo, preparados de antioxidantes, vitaminas y zinc que, según el Estudio de Enfermedades Oculares Relacionadas con la Edad (AREDS) (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001), pueden reducir o ralentizar su progresión hacia estadios más avanzados. Con respecto a la DMAE húmeda, las opciones de tratamiento se basan en terapias anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), cuyo objetivo es reducir la angiogénesis y la permeabilidad vascular (Georgiou y Prokopiou, 2015). Recientes estudios sugieren el uso de omega-3 por el alto contenido de DHA en la retina y en los fotorreceptores, así como por sus efectos antiinflamatorios, antiateroescleróticos y antitrombóticos. A continuación, se muestra una serie de ensayos clínicos (Tabla 3) que relacionan la DMAE con el consumo de ácidos grasos omega-3.

**Tabla 3.** Principales estudios y ensayos encontrados en relación al uso de omega 3 en DMAE

ESTUDIO: AUTOR Y TIPO	TIPO DE DMAE	DOSIS DIARIA DE SUPLEMENTOS N-3	TIEMPO DE TTO	Nº PACIENTES	RESULTADOS PRINCIPALES
(Seddon et al., 2001)  <b>Estudio multicéntrico de control de casos de enfermedades oculares</b>	DMAE exudativa	Cuestionario de frecuencia de alimentos		349 pacientes	La mayor ingesta de n-3 se asoció con un menor riesgo de DMAE cuando la ingesta de ácido linoleico (n-6) fue bajo.
(Tan et al., 2009)  <b>Blue Mountains Eye Study, estudio de cohorte</b>	DMAE temprana a DMAE neovascular	Se realizó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de alimentos	10 años	3654 pacientes al inicio del estudio y 2454 se examinaron 5 y/o 10 años después	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Este estudio proporciona evidencia de protección contra la DMAE temprana al comer pescado regularmente (1 porción a la semana), un mayor consumo de ácidos grasos poliinsaturados n-3 y un bajo consumo de alimentos ricos en ácido linoleico.</li> <li>- El consumo regular de frutos secos también puede reducir el riesgo de DMAE.</li> </ul>
(Merle et al., 2011)  <b>Estudio epidemiológico de base poblacional: the ALIENOR Study</b>	Desde DMAE en fase inicial (drusas suaves o anomalías pigmentarias) hasta DMAE neovascular con atrofia tardía	Encuesta de frecuencia de alimentos y dieta controlada por dietistas	2 años	666 pacientes con 73 años	Los pacientes con un alto consumo de omega 3 mostraron un riesgo significativamente menor de DMAE temprana e intermedia. Los pacientes con DMAE atrófica no mostraron aparentemente relación con los omega-3



(AREDS2 Research Group, 2013)  <b>Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</b>	Drusas grandes bilaterales o drusas en un ojo y DMAE avanzada en el otro ojo	Luteína (10 mg), zeaxantina (2 mg), EPA (650 mg) y DHA (350 mg)	5 años	4.203 pacientes de entre 50 y 85 años	- La combinación de luteína + zeaxantina y ácidos grasos n-3 no redujeron el riesgo de progresión de DMAE
(Gerstenblith et al., 2013)  <b>Estudio piloto prospectivo, no comparativo y descriptivo</b>	DMAE seca de temprana a intermedia	840 mg de EPA y 2.520 mg de DHA	6 meses	34 ojos de 17 pacientes	No hubo cambios significativos en la agudeza visual de los pacientes con suplementación n-3.
(Souied et al., 2013)  <b>Estudio aleatorizado NAT2, controlado con placebo, doble ciego, paralelo, comparativo</b>	Lesiones tempranas de DMAE seca con agudeza visual mayor a 0,4 y DMAE húmeda en el otro ojo	840 mg de DHA y 270 mg de EPA en cápsulas de aceite de pescado	3 años	262 pacientes de 55 a 85 años	- En el grupo n-3, los niveles de DHA+EPA aumentaron significativamente en sangre, lo que se tradujo en un riesgo significativamente menor de desarrollar neovascularización coroidea (NVC) en más de 3 años.  - El tiempo de aparición de la NVC en el ojo del estudio no fue significativamente diferente entre el grupo de DHA y el grupo de placebo.
(Georgiou et al., 2014)  <b>Ensayo piloto abierto (no ciego)</b>	DMAE seca	3.400 mg de EPA y 1.600 g de DHA	6 meses	40 ojos de 25 pacientes	Mejora significativa de la agudeza visual promedio de todos los pacientes a los 6 meses del tratamiento.

Se han postulado varios mecanismos biológicos por los cuales los ácidos grasos omega 3 podrían afectar en el desarrollo de la DMAE. En primero lugar, el DHA es un componente estructural importante de los fotorreceptores retinianos y de las membranas neurales, por lo que se requiere un suministro constante de estos ácidos para la función retiniana normal. Por otra parte, EPA y DHA inhiben la conversión de ácidos grasos omega-6 en eicosanoides angiogénicos y proinflamatorios, mientras que los metabolitos de EPA y DHA, como resolvinas y protectinas, son antiinflamatorios (Wu et al., 2017). Además, los efectos antitrombóticos e hipolipidémicos de n-3 en el sistema cardiovascular también podrían ejercer un efecto beneficioso sobre la vasculatura de la coroides e influir en el desarrollo de enfermedades degenerativas como la DMAE (Seddon et al., 2001).

En los distintos artículos revisados y expuestos en la tabla 3, podemos observar la versatilidad de los resultados obtenidos en cada uno de ellos. En primer lugar, llama la atención el estudio piloto en el que se usó una formulación de omega-3 rica en EPA pero pobre en DHA (Georgiou et al., 2014), y la combinación resultó en la mejora de la agudeza visual en los pacientes con DMAE seca. Este estudio se basa en que la mejora de la AV vino como consecuencia de esos niveles mayores de EPA, ya que fueron de 4 a 5 veces más altos que en otros estudios que arrojaron un resultado negativo. Su hipótesis fue que la resolución de la neuroinflamación en la mácula puede estar mediada por resolvinas de la serie E, derivadas de una dosis diaria alta de EPA. Además, esto se correlaciona con la forma de oxidación de cada ácido graso, siendo la oxidación del EPA muy rápida, mientras que el DHA se almacena en forma de fosfolípidos neurales con una vida media larga. Una explicación que los autores dan a este hecho es que la rápida oxidación de EPA es llevada a cabo para mantener niveles adecuados de resolvinas antiinflamatorias, luego esa suplementación alta en EPA pueden haber suministrado niveles de resolvinas E para mantener el umbral crítico y proteger continuamente ante daños, y servir como “póliza de seguro” ante ataques antiinflamatorios inesperados en retina.

Otro análisis significativo que se debe realizar son los resultados obtenidos en dos de los estudios más importantes realizados sobre esta cuestión: AREDS2 (Age-Related Eye Disease Study 2) y NAT2 (the Nutritional AMD Treatment 2 Study). A primera vista, los resultados obtenidos en los dos estudios no parecen diferentes, sin embargo, podemos ver una clara diferencia en el estudio NAT2 (Souied et al., 2013), en el que se incluyó un análisis del contenido de omega-3 en las membranas de eritrocitos, para todos los pacientes. En dicho análisis, se observó que los pacientes que mantuvieron niveles de ácidos omega-3 razonablemente altos tenían menor riesgo de desarrollar neovascularización coroidea.

Además, un análisis posterior de los datos de NAT2 reforzó aún más estos hallazgos: los niveles de EPA/DHA en sangre se asociaron con un riesgo sustancial y significativamente menor (48%) de desarrollar DMAE temprana y neovascular (Merle et al., 2014).

El ensayo AREDS2 (AREDS2 Research Group, 2013) evaluó los efectos de la luteína-zeaxantina, el betacaroteno y una dosis baja de zinc, así como los efectos de DHA y EPA. Un dato característico del estudio es que el 11% de los pacientes del grupo control informaron tomar dosis de suplementos n-3, y aun así permanecieron en el estudio. Por su parte, NAT2 se enfocó específicamente en los efectos del DHA en la progresión de la DMAE e incluyó un grupo control con placebo de aceite de oliva. Además, los sujetos que reportaron una dosis diferente fueron retirados del estudio para no alterar los resultados. Tales diferencias en la metodología pueden ser la explicación a los resultados dispares de ambos estudios, debido a que como el grupo control de AREDS2 tomó también omega 3 podría haberse enmascarado el efecto real de DHA/EPA (Souied et al., 2016) .

Hay otras diferencias de formulación entre los dos estudios. En AREDS2 se administró ésteres etílicos (EE) de DHA/EPA en proporción 1:2; y en NAT2 se administró dosis de triglicéridos (TG) con una relación de DHA/EPA de 3:1. Varios estudios, como el realizado por Dyerberg y colaboradores (Dyerberg et al., 2010), han demostrado que la biodisponibilidad puede diferir entre los tipos de preparaciones de omega-3 comúnmente utilizadas, así los TG tiene una biodisponibilidad superior, mientras que los EE tienen una biodisponibilidad y absorción menor.

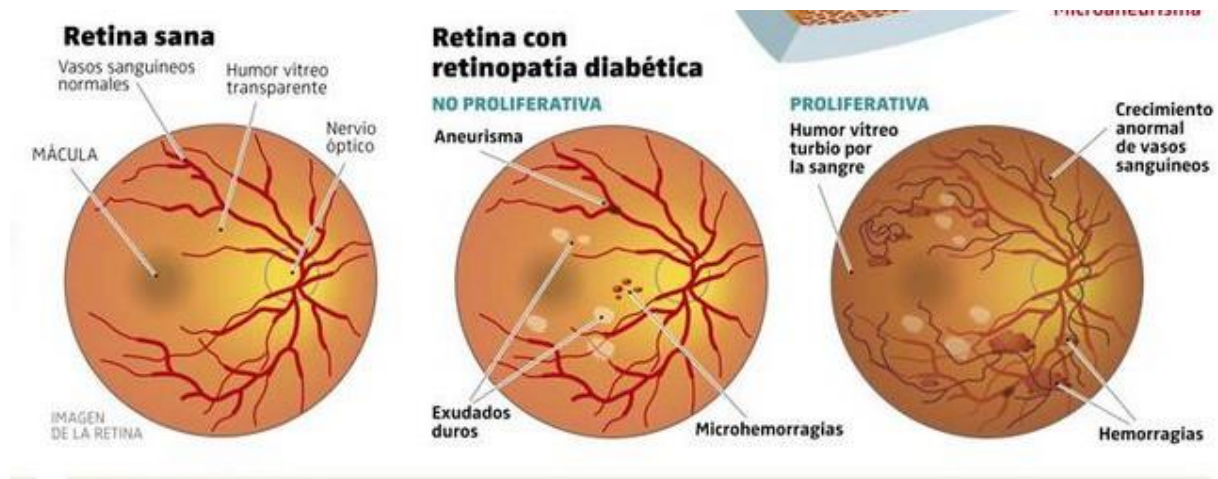
En el Blue Mountains Eye Study (Tan et al., 2009), se asoció un menor riesgo de DMAE temprana en pacientes que consumían una porción de pescado a la semana, pero no hubo cambios significativos en pacientes que consumían más de una porción. Además, no se relacionó la ingesta de omega-3 con un menor riesgo en DMAE más avanzadas, resultado que confirma otro estudio llamado ALIENOR (Merle et al., 2011). Esto hace evidente la necesidad de establecer la dosis eficaz de suplementación, ya que se ha comprobado que ingerir una dosis adecuada de omega-3 puede proporcionar un excelente régimen terapéutico para reducir la inflamación en retina, sin efectos secundarios conocidos hasta la fecha. Y además, realizar estudios adicionales para tener una mejor comprensión de su mecanismo de acción y sus efectos a largo plazo, y establecer hasta que fase de la patología puede ser efectiva la suplementación con ácidos grasos omega 3.

### 6.3. RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD)

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia (aumento de glucosa en sangre) que se debe a defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambos. La patogenia involucrada en el desarrollo de la diabetes abarca desde la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas con la consiguiente deficiencia de insulina, hasta anomalías en la resistencia a la acción de la insulina en distintos órganos. Entre las complicaciones de la diabetes, se encuentran, entre otras: retinopatía con pérdida potencial de visión; nefropatía que conduce a insuficiencia renal; y neuropatía que causa síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares. Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, hipertensión y anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas. La diabetes se clasifica en dos grupos: la diabetes tipo 1, como causa de una deficiencia absoluta de la secreción de insulina; y la diabetes tipo 2, una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta secretora de insulina inadecuada y compensatoria (American Diabetes Association, 2013).

La retinopatía diabética (RD) es la complicación ocular más común de la diabetes y es la principal causa de ceguera en la población diabética (Hodge et al., 2005). En esta patología se produce un daño a nivel de los capilares, las arteriolas y las vénulas de la retina, y los efectos posteriores de la fuga u oclusión de pequeños vasos retinianos (Scanlon, 2019). La patogenia de la RD aún no se conoce completamente, pero la inflamación, el estrés oxidativo y las alteraciones microvasculares promovida por la hipoxia, juegan un papel fundamental en el deterioro de la función retiniana (Sala-Vila et al., 2016). Clínicamente, la RD se clasifica en dos fases, dependiendo de la ausencia o no de neovascularización en la retina (Sapieha et al., 2012):

- ➔ RD no proliferativa: pérdida progresiva de la vasculatura retiniana caracterizada por microaneurismas, pérdida de pericitos y engrosamiento de la membrana basal. Este tipo de retinopatía se asocia con un aumento de la inflamación, un aumento de la permeabilidad vascular y la leucostasis.
- ➔ RD proliferativa: se produce en respuesta a la hipoxia retiniana resultante de la pérdida de vasos en la RD no proliferativa, que consiste en una vasoproliferación patológica, que puede causar un desprendimiento de la retina por vía traccional que conduce a la ceguera. Además, debido a alteraciones como el estrés oxidativo, inflamación, angiogénesis, daño en los capilares de la sangre de la retina, etc., se produce una disfunción endotelial y, en última instancia, un edema macular diabético (EMD).



**Figura 9.** Cambios retinianos en la progresión de la retinopatía diabética.

**Fuente:** <http://www.ojosydiabetes.mx/retinopatia-diabetica/>

El tratamiento de la RD está evolucionando rápidamente, y la terapia con láser está reemplazando rápidamente a la farmacoterapia. La identificación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como un importante mediador fisiopatológico de la RD ha impulsado el desarrollo de tratamientos específicos antagonistas de VEGF. Otras líneas de investigación para el tratamiento de la RD en fases más tempranas se basan en el grado de protección contra la progresión de los cambios retinianos que ofrecen los omega-3 y sus derivados, como el DHA, que contribuye a mantener la integridad vascular y reducir la neovascularización patológica, un mecanismo antiangiogénico que podría servir de ayuda al tratamiento anti-VEGF intravítreo actual en RD (Lafuente et al., 2017). Un ensayo con un modelo experimental de rata asoció el aumento del consumo de omega-3 con un menor deterioro de la función visual de la retina asociada a RD (Sapieha et al., 2012). Esto sugiere que los n-3 tienen la capacidad de proteger la función celular en la RD y, por lo tanto, retrasar los eventos tempranos de disfunción neuronal inducida por la diabetes en la retina. Para confirmar esta hipótesis, se muestran a continuación (tabla 4) algunos de los recientes estudios realizados sobre el papel de los ácidos grasos omega-3 en la retinopatía diabética.

**Tabla 4.** Principales estudios y ensayos encontrados en relación al uso de omega 3 en RD

ESTUDIO: AUTOR Y TIPO	TIPO DE RD	DOSIS DIARIA DE SUPLEMENTOS N-3	TIEMPO DE TTO	Nº PACIENTES	RESULTADOS PRINCIPALES
(Sasaki et al., 2015)  <b>Estudio transversal</b>	Tres grupos de pacientes: sin retinopatía; con RD no proliferativa; y con RD proliferativa	Cuestionario de frecuencia de alimentos validado	12 meses	379 pacientes	- El aumento de la ingesta de n-3 se asoció con una probabilidad reducida de la presencia y la gravedad de la RD en la diabetes bien controlada, mientras que el aumento de la ingesta de ácidos grasos saturados se asoció con un mayor riesgo de RD.
(Sala-Vila et al., 2016) <b>Estudio prospectivo, ensayo clínico aleatorizado basado en el ensayo de Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED)</b>	Diabetes tipo II	Cuestionario de frecuencia de alimentos validado. Dosis de n-3 de al menos 500 mg / d	6 años	3.482 pacientes de 55 a 80 años	- En las personas de mediana edad y mayores con diabetes tipo 2, la ingesta de al menos 500 mg / d de omega 3 en la dieta, fácilmente alcanzable con 2 porciones semanales de pescado azul, se asoció con un menor riesgo de RD.
(Lafuente et al., 2017)  <b>Estudio aleatorizado, simple ciego y controlado</b>	Edema macular diabético	- 42 ojos recibieron ranibizumab intravítreo (0,5 mg) - 34 ojos recibieron ranibizumab combinado con 1.050 mg de DHA	2 años	62 pacientes	- Ranibizumab intravítreo combinado con DHA redujo el grosor macular después de 2 años de seguimiento en comparación con el ranibizumab solo en pacientes con edema macular diabético. Esta mejora anatómica estuvo acompañada por una tendencia a mejorar la visión.
(Chua et al., 2018)  <b>Estudio clínico de corte transversal. Proyecto de Gestión de la Diabetes de Singapur</b>	Diabetes tipo II	Cuestionario de frecuencia de alimentos validado	3 años	357 pacientes	- En esta muestra clínica de adultos asiáticos con diabetes tipo 2, el mayor consumo de pescado se asoció con una menor probabilidad de tener RD proliferativa. Además, el mayor consumo de pescado se asoció con un calibre vascular retiniano más amplio en sujetos sin retinopatía.

Los hallazgos encontrados en los distintos estudios analizados apoyan la hipótesis de que el consumo regular de pescado graso puede ser beneficioso para retrasar la aparición o la progresión de enfermedades vasculares como la retinopatía diabética. Uno de los factores de riesgo más importantes que puede precipitar en un mayor riesgo de desarrollar RD es el origen étnico y la genética. Algunas etnias presentan mayor predisposición, como por ejemplo, los asiáticos o los americanos. Una parte fundamental, y modificable, de este factor es la dieta típica de cada patrón étnico. En la tabla 4 se han recogido tres estudios realizados en distintos países, con distintos patrones dietéticos.

En una población española con una marcada dieta mediterránea (Sala-Vila et al., 2016), aquellos que informaron una ingesta de 500 mg/d de omega-3 (o 2 porciones semanales de pescado) tenían un riesgo menor de sufrir algún incidente de RD. La dieta mediterránea se caracteriza por una alta ingesta de antioxidantes, que según este estudio, podrían haber contribuido a contrarrestar la degradación oxidativa de los omega-3. De hecho, un análisis previo del ensayo PREDIMED (Diaz-Lopez et al., 2015), describió un riesgo significativamente menor de desarrollar un incidente de RD en aquellos pacientes asignados a una dieta mediterránea y suplementados con aceite de oliva virgen extra. Esto sugiere que los fitoquímicos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias contenidas en este patrón dietético podrían complementarse con una dieta rica en omega-3 y, juntos, garantizar un nivel de protección superior.

Un estudio realizado en Singapur (Chua et al., 2018), en el que se evaluó una población asiática (con diferentes patrones dietéticos y mayor riesgo de sufrir diabetes), dedujo que aquellos pacientes que informaron de un mayor consumo de pescado y una ingesta pobre en grasas saturadas, presentaban una menor probabilidad de desarrollar RD. Un hallazgo característico de este estudio fue que la mayor ingesta de pescado se asoció con un calibre arteriolar retiniano más amplio. Estudios previos han demostrado que el calibre arteriolar retiniano más estrecho se asocia con un mayor riesgo de diabetes, RD y otras complicaciones microvasculares. Por lo tanto, el poder vasodilatador de los n-3 es consistente con el efecto protector en la RD y otras enfermedades vasculares.

En un patrón de estudio de población australiana (Sasaki et al., 2015), el aumento de la ingesta de omega-3 se asoció con una menor probabilidad de la presencia y la gravedad de la RD en pacientes con diabetes bien controlada, y un aumento de la ingesta de ácidos grasos saturados se asoció con una mayor presencia de RD en diabetes mal controladas. La dislipidemia es otro de los factores de riesgo importantes implicados en la patogénesis de la retinopatía diabética y el edema macular diabético. Los PUFA tienen un efecto supresor de la lipogénesis en el hígado

y, además, son los responsables de la activación de una proteína (PPAR- $\alpha$ ) que posee efectos inhibitorios en la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, implicado en la angiogénesis, inflamación y migración celular). La mejora de la dislipidemia y la inhibición del VEGF pueden explicar en parte por qué el aumento de la ingesta de PUFA se asocia con una menor probabilidad de tener RD, como se observa entre los pacientes con diabetes bien controlada en este estudio.

Estos tres estudios resumen y confirman la evidencia del papel beneficioso de los omega-3. Si bien, sería característico conocer, en futuros estudios, las concentraciones plasmáticas de DHA/EPA en sangre a fin de aclarar la interrelación entre las opciones dietéticas y el riesgo de un futuro incidente de RD. Los omega-3 tienen el potencial de que pueden ser adquiridos de forma fácil a través del consumo de alimentos, luego pasan a ser una modalidad de tratamiento menos costosa y más saludable que otros medicamentos empleados para atenuar las complicaciones de esta patología. Asimismo, se ha comprobado que pueden ser la clave perfecta en combinación con tratamientos más invasivos, como el Ranibizumab, para conducir a una mejora de la visión en pacientes con edema macular diabético (Lafuente et al., 2017).



## 7. CONCLUSIONES

- Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 son necesarios en la nutrición humana como fuente de energía, y deben obtenerse de los alimentos (pescado azul, aceite vegetal, frutos secos, etc.) o mediante suplementación dietética. Presentan funciones de carácter estructural y/o metabólico, y sus derivados, EPA y DHA, participan en procesos biológicos, como: la modulación de la inflamación; la agregación plaquetaria; la respuesta inmunitaria; el crecimiento y proliferación celular; y la contracción y dilatación de las células del músculo liso.
- Tras el análisis de todos los estudios y ensayos revisados, se puede concluir que las patologías oculares para las cuales hay evidencia científica del papel de los ácidos grasos omega-3 son: ojo seco, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y retinopatía diabética (RD).
- La suplementación con n-3 se traduce en una mejora de los síntomas y signos de ojo seco, y una mejora de la estabilidad y secreción lagrimal. La actividad antiinflamatoria del omega-3, a través de su metabolismo a eicosanoides, es la principal vía de protección para mejorar la patología de ojo seco. Además, una dieta rica en omega-3 es beneficiosa para mejorar la inflamación palpebral (blefaritis) y prevenir la obstrucción de las glándulas de Meibomio.
- Los ácidos grasos omega-3 proporcionan un excelente régimen terapéutico para prevenir la progresión de las fases tempranas de DMAE hacia fases más tardías. Esto se produce gracias a tres importantes características de los n-3: su elevado contenido de DHA en los fotorreceptores retinianos; la actividad antiinflamatoria de EPA y DHA, y sus derivados, como resolvinas y protectinas; y por los efectos antitrombóticos e hipolipidémicos de n-3 que pueden ejercer un efecto beneficioso sobre la vasculatura de la coroides.
- Todas las ya mencionadas funciones y características del omega-3 contribuyen a un mayor grado de protección contra la progresión de los cambios retinianos producidos en patologías como la retinopatía diabética. Además, un aumento del consumo de n-3 ha sido asociado con propiedades vasodilatadoras, una mejora de la dislipidemia y la inhibición de VEGF para una menor probabilidad de incidentes asociados a retinopatía diabética.
- Las evidencias expuestas en el presente trabajo de carácter bibliográfico, deben tomarse con cautela, ya que algunos de los estudios difieren según los criterios de elegibilidad, forma nutricional empleada y tamaño de la muestra analizada. Se necesitan estudios adicionales más amplios para tener una mejor comprensión del mecanismo de acción y los efectos de los omega 3, y para establecer las fases de la patología para las cuales la suplementación con ácidos grasos omega 3 es efectiva.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) 2001;119:1417-36.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:S67-74.
- AREDS2 Research Group. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
- Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, Ying G, Szczotka-Flynn LB, Hardten DR, et al. n-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. *N Engl J Med* 2018;378:1681-90.
- Behl T, Kotwani A. Omega-3 fatty acids in prevention of diabetic retinopathy. *J Pharm Pharmacol* 2017;69:946-54.
- Bhargava R, Kumar P, Kumar M, Namrata M, Mishra A. A randomized controlled trial omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol* 2013;6:811-6.
- Chua J, Chia AR, Chee ML, Man REK, Tan GSW, Lamoureux EL, et al. The relationship of dietary fish intake to diabetic retinopathy and retinal vascular caliber in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep* 2018;8:1-11.
- Connor KM, Sangiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007;13:868-73.
- Deinema LA, Vingrys AJ, Wong CY, Jackson DC, Chinnery HR, Downie LE. A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial of Two Forms of Omega-3 Supplements for Treating Dry Eye Disease. *Am Acad Ophthalmol* 2017;124:43-52.
- Diaz-Lopez A, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Amor AJ, Fito M, et al. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care* 2015;38:2134-41.
- Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, Aardestrup I, Schmidt EB. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2010;83:137-41.
- Eftekhari MH, Ghassemi-Broumand M, Hashemi H, Sardari S, Khabazkhoob M, Kangari H, et al. Short-term Consumption of Oral Omega-3 and Dry Eye Syndrome. *Am Acad Ophthalmol* 2013;120:2191-6.
- Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, Holland EJ, Gross M, Faulkner WJ, et al. Effect of oral re-esterified Omega-3 nutritional supplementation on dry eyes. *Cornea* 2016;35:1185-91.

- Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Martínez-Castillo S, Morales JM, Monleón D, Zanon-Moreno V. A metabolomic approach to dry eye disorders. The role of oral supplements with antioxidants and omega 3 fatty acids. *Mol Vis* 2015;21:555-67.
- Gatell - Tortajada J. Oral supplementation with a nutraceutical formulation containing omega-3 fatty acids , vitamins , minerals , and antioxidants in a large series of patients with dry eye symptoms : results of a prospective study. *Clin Interv Aging* 2016:571-8.
- Georgiou T, Neokleous A, Nicolaou D, Sears B. Pilot study for treating dry age-related macular degeneration (AMD) with high-dose omega-3 fatty acids. *PharmaNutrition* 2014;2:8-11.
- Georgiou T, Prokopiou E. The new era of omega-3 fatty acids supplementation: Therapeutic effects on dry age-related macular degeneration. *J Stem Cells* 2015;10:205-15.
- Gerstenblith AT, Baskin DE, Shah CP, Wolfe JD, Fineman MS, Kaiser RS, et al. Electroretinographic effects of omega-3 fatty acid supplementation on dry age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:365-9.
- He J, Bazan HEP. Omega-3 fatty acids in dry eye and corneal nerve regeneration after refractive surgery. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2010;82:319-25.
- Hodge W, Barnes D, Schachter HM, Pan Y, Lowcock EC, Zhang L, et al. Effects of omega-3 fatty acids on eye health. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005.
- Ji J, Liu A. Omega-3 Essential Fatty Acids Therapy for Dry Eye Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Med Sci Monit* 2014;20:1583-9.
- Labetoulle M, Siou-Mermet R, Brignole-Baudouin F, Creuzot-Garcher C, Pisella PJ, Baudouin C, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e591-7.
- Lafuente M, Ortin L, Argente M, Guindo JL, Lopez-Bernal MD, Lopez-Roman FJ, et al. Combined Intravitreal Ranibizumab and Oral Supplementation with Docosahexaenoic Acid and Antioxidants for Diabetic Macular Edema: Two-Year Randomized Single-Blind Controlled Trial Results. *Retina* 2017;37:1277-86.
- Macsai MD MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (An AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:336-56.
- Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32.
- Merle B, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Colin J, Malet F, et al. Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: The alienor study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6004-11.
- Merle BMJ, Benlian P, Puche N, Bassols A, Delcourt C, Souied EH. Circulating Omega-3 Fatty Acids and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2010-9.

- Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. The relationship between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:887-93.
- Oleňik A. Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: Results of a prospective study. *Clin Ophthalmol* 2014;8:169-76.
- Oleňik A, Jiménez-Alfaro I, Alejandre-Alba N, Mahillo-Fernández I. A randomized , double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clin Interv Aging* 2013;8:1133-8.
- Oleňik Memmel AR. Influencia de la Ingesta de los Ácidos Grasos Omega-3 en la Superficie Ocular de pacientes con disfunción de glándulas de Meibomio y Ojo Seco evaporativo, y su impacto en la calidad de vida. 2014.
- Organización de las Naciones Unidas para Alimentos y la Agricultura (FAO) y la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. 2012.
- Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol* 2008;126:219-25.
- Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: A review. *Contact Lens Anterior Eye* 2010;33:49-54.
- Sala-Vila A, Diaz-Lopez A, Valls-Pedret C, Cofan M, Garcia-Layana A, Lamuela-Raventos R-M, et al. Dietary Marine omega-3 Fatty Acids and Incident Sight-Threatening Retinopathy in Middle-Aged and Older Individuals With Type 2 Diabetes: Prospective Investigation From the PREDIMED Trial. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:1142-9.
- Sangiovanni JP, Chew EY, Agrón E, Clemons TE, Seddon JM, Klein R, et al. The Relationship of Dietary  $\omega$  -3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Intake With Incident Age-Related Macular Degeneration: AREDS report No. 23. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1274-9.
- Santodomingo Rubido J. Ojo seco. *Gac Opt* 2008;426:20-7.
- Sapieha P, Chen J, Stahl A, Seaward MR, Favazza TL, Juan AM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids preserve retinal function in type 2 diabetic mice. *Nutr Diabetes* 2012;2:1-9.
- Sasaki M, Kawasaki R, Rogers S, Man REK, Itakura K, Xie J, et al. The Associations of Dietary Intake of Polyunsaturated Fatty Acids With Diabetic Retinopathy in Well-Controlled Diabetes. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2015;56:7473-9. doi:10.1167/iovs.15-17485.
- Scanlon PH. Diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore)* 2019;47:77-85.
- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary Fat and Risk for Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191-9.
- Souied EH, Aslam T, Garcia-Layana A, Holz FG, Leys A, Silva R, et al. Omega-3 Fatty Acids and Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 2016;55:62-9.

- Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology* 2013;120:1619-31.
- Tan JSL, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary Fatty Acids and the 10-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *JAMA Ophthalmol* 2009;127:656-65.
- Valenzuela B R, Tapia O G, González E M, Valenzuela B A. Ácidos Grasos Omega-3 (Epa Y Dha) Y Su Aplicación En Diversas Situaciones Clínicas. *Rev Chil Nutr* 2012;38:356-67.
- Ventoso García B. Efectos De Los Ácidos Grasos Omega 3 En Terapia Cardiovascular. 2017.
- Walter SD, Gronert K, McClellan AL, Levitt RC, Sarantopoulos KD, Galor A.  $\Omega$ -3 Tear Film Lipids Correlate With Clinical Measures of Dry Eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:2472-8.
- Wu J, Cho E, Giovannucci EL, Rosner BA, Sastry SM, Willett WC, et al. Dietary Intakes of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2017;124:634-43.
- Yanai H, Masui Y, Katsuyama H, Adachi H, Kawaguchi A, Hakoshima M, et al. An Improvement of Cardiovascular Risk Factors by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *J Clin Med Res* 2018;10:281-9.
- Zhang AC, MacIsaac RJ, Roberts L, Kamel J, Craig JP, Busija L, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for improving peripheral nerve health: Protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2018;8:1-8.